

(19)日本国特許庁(JP)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平5-43453

(43)公開日 平成5年(1993)2月23日

(51)Int.Cl. ⁵	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 9/70	3 4 1	7038-4C		
9/14	K	7329-4C		
	U	7329-4C		
9/70	3 5 8	7038-4C		
37/02	A D T	8314-4C		

審査請求 未請求 請求項の数 9(全 13 頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願平3-207873

(22)出願日 平成3年(1991)8月20日

(71)出願人 000183370

住友製薬株式会社

大阪府大阪市中央区道修町2丁目2番8号

(71)出願人 591071104

株式会社高研

東京都新宿区下落合3丁目5-18

(72)発明者 長田 明彦

大阪府大阪市中央区道修町2丁目2番8号

住友製薬株式会社内

(72)発明者 門田 恵一

大阪府大阪市此花区春日出中3丁目1番98

号 住友製薬株式会社内

(74)代理人 弁理士 青山 葆 (外1名)

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 創傷治癒促進局所用徐放性製剤

(57)【要約】 (修正有)

【目的】 創傷治癒促進作用を有する生理活性物質(例えば、成長ホルモン、インシュリン様成長因子-1等)を創傷部位に局所投与でき、持続的に該生理活性物質を放出し得る局所用製剤を開発する。

【構成】 コラーゲンを必須構成要素とする担体に、該生理活性物質を混合してフィルム状あるいは粉末状などに加工し、局所用製剤とする。

【効果】 上記の方法で得られた局所用製剤は、生理活性物質の単独投与に比べ、有意に迅速な治癒促進効果を発揮する。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 コラーゲンを必須構成要素とする担体に、創傷治癒促進活性を有する生理活性物質を混合してなる創傷治癒促進用局所用徐放性製剤。

【請求項2】 担体がコラーゲンのみからなる請求項1に記載の製剤。

【請求項3】 担体がコラーゲンおよびタンパク、糖質、合成高分子からなる群から選ばれる担体成分で構成されている請求項1に記載の製剤。

【請求項4】 担体がコラーゲンおよびアルブミン、ゼラチン、キチン、ポリ乳酸、ポリグリコール酸およびこれらの共重合体高分子から選ばれた1種またはそれ以上の混合物からなる担体成分で構成されている請求項3に記載の製剤。

【請求項5】 生理活性物質が成長ホルモン、インシュリン様成長因子-1、線維芽細胞成長因子、血小板由来成長因子、形質転換成長因子- α 、 β 、インシュリン、神経成長因子、および上皮細胞成長因子からなる群から選ばれる請求項1に記載の製剤。

【請求項6】 生理活性物質が成長ホルモンである請求項5に記載の製剤。

【請求項7】 フィルム状である請求項1に記載の製剤。

【請求項8】 粉末状である請求項1に記載の製剤。

【請求項9】 構造、組成が同一あるいは異なる二層またはそれ以上の層からなる積層構造をもつ請求項1に記載の製剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は創傷の治療を促進するための医薬製剤に関し、更に詳しくは、コラーゲンを必須構成要素とする徐放性担体に薬物を含有せしめた製剤であって、創傷に貼付あるいは塗布することにより、有効量の薬物を局所的かつ持続的に放出させる創傷治癒促進用局所用徐放性製剤に関する。

【0002】

【従来の技術】 各種成長因子、細胞増殖因子およびホルモンなどが、細胞の遊走、増殖および分化を促す作用を有することから、注射などの全身投与によりこれらの生理活性物質を創傷の治療に利用することは既に行われている。しかし、全身投与によるこれらの生理活性物質の適用は、創傷部位での薬物の有効濃度を維持するために高用量の投与が必要であり、従って副作用を伴う危険が大きいという重大な欠点があった。この様な状況から、最近、これらの生理活性物質を創傷のみに適用するための局所用製剤の開発が試みられている。例えば、特開昭63-54328号、特開昭63-96135号、および特開平2-112号公報に記載の製剤は、医薬上許容されうるゲル状担体と、成長因子、ホルモン等からなる創傷治癒用組成物であるが、ゲルは通常、包含する薬物

を創傷局所で長期間保持するには適しておらず、これらの製剤は日単位にわたる薬物の徐放を成し遂げるものではなかった。即ち、ゲルとは固体状態と液体状態との中間にあり、常に周囲の環境と、溶媒や溶質の交換を行っているため、包含する薬物の放出速度は、固体状担体に比べ相対的に速くなる。さらに、一般的にゲルや軟膏は、創面に適用した場合、滲出液によって洗い流されやすく繰り返し投与をする必要があった。また、特開昭64-22254号公報に記載の組成物は、細胞増殖因子を変性コラーゲンとムコ多糖類とからなるコアセルベート構造に取り込んだ形で含有するマイクロカプセル層と、それを支持するシート状コラーゲンフィルム層とからなる創傷被覆材であるが、該製剤は作製する際、コアセルベーション現象を起こす目的で、37℃以上、実質的には60℃前後に加熱する必要があるが、EGF(上皮細胞成長因子)やPDGF(血小板由来成長因子)等、熱に不安定なタンパク性薬物には、実質上適用することはできない。特開平1-158963号公報は、細胞増殖因子を含有するコラーゲンマトリックス組成物を開示しているが、これは人工皮膚、細胞増殖培養用の培地として使用されるものであり、同公報には、その組成物の創傷治癒促進効果については何ら言及されていない。

【0003】 一方、生体内分解性を有し、かつ生体内埋め込み可能な長期徐放性製剤が国際出願9000060号、および特開昭60-126217号公報に記載されているが、これは体内に埋め込んで薬物を長期間徐放することによって全身作用を引き起こすことを目的としており、創傷局所での治癒を目的としたものではない。

【0004】

【発明が解決しようとする課題】 このように、製剤学上および治療学上満足すべき結果をもたらす製剤は未だ報告されておらず、創傷治癒に有効な局所用製剤が望まれていた。

【0005】

【課題を解決するための手段】 この様な状況下、本発明者らは、創傷部位に適用することができ、長期に渡って前述の生理活性物質からなる薬物を放出することにより創傷の治療を促進させ得る製剤を開発すべく鋭意検討を重ねた結果、コラーゲンのみからなる担体、あるいはコラーゲンおよびアルブミン、ゼラチンなどのタンパク質、キチンなどの糖質、ポリ乳酸、ポリグリコール酸、およびこれらの共重合体などの合成高分子からなる群から選ばれる1種または2種以上の混合物からなる群から選ばれる担体成分からなる担体に、前述の創傷治癒促進活性を有する生理活性物質を混合した組成物が、満足すべき治療効果を与えることを見出し、本発明を完成するに至った。即ち、本発明は、コラーゲンを必須構成要素とする担体に、創傷治癒促進活性を有する生理活性物質を混合してなる創傷治癒促進用局所用徐放性製剤を提供するものである。

【0006】本発明に係る製剤に使用される担体成分は、生体適合性あるいは生体内分解性を有し、有効成分たる生理活性物質の安定化、あるいは放出をコントロールし得る物質、と定義されるが、これには、前記の具体例のほか、従来の経口用あるいは埋込用の徐放性医薬製剤に使用されている担体成分が含まれる。これらの担体成分の使用方法としては、目的に応じてコラーゲンと均一に混合する方法があげられるがその場合、配合割合は、コラーゲンに対し好ましくは0~50重量%、より好ましくは0~30重量%である。また、これらの担体成分を用いてコラーゲンとは別に層を形成し、有効成分の放出コントロールを行うこともできる。

【0007】創傷治癒促進活性を有する生理活性物質としては、GH(成長ホルモン)、IGF(インシュリン様成長因子)-1、FGF(線維芽細胞成長因子)、PDGF、TGF(形質転換成長因子)- α 、 β 、NGF(神経成長因子)、インシュリン、およびEGFなどが挙げられるが、これに限定されるものではない。担体に対する生理活性物質の配合割合は約80重量%まで可能であるが、約30重量%以下であることが望ましい。尚、IGF-1、PDGF、FGFなどの細胞増殖因子やホルモンを創傷治療に利用しようとした試みはあるが(特表昭64-500199号公報、特公平2-231429号公報、特開昭63-54328号公報、特開昭63-96135号公報、特開平2-112号公報、および特開昭64-22254号公報)、GHに関しては、これを局所的に使用しようとした例は全く報告されていない。従って、以下GHを例にとりて本発明をより詳細に説明することとする。

【0008】GHは、成長期の骨格伸長作用を有することから現在、下垂体性小人症の治療に臨床応用されているが、成長促進作用以外に、タンパク、糖、脂質、電解質など物質代謝調節における重要な役割を演ずるホルモンであると考えられるようになってきている。このようなGHの多様な作用の一つに組織修復作用があり、動物を用いた創傷治癒モデル系でGHの全身投与により治癒促進作用を示した研究は以下のように数々ある: Kowalewski, K., Young, S., *Acta Endocrinol.*, 59, 53-66(1968); Criglenca, W. *Acta Med. Pol.*, 24, 1-4(1983); Barbul, A., *Am. J. Clin. Nutr.*, 37, 786-794(1983); Pessa, M. E. *Surgical Forum*, 36, 6-8(1986); Hollandar, D. M. *Surgical Forum*, 35, 612-614(1984); Jorgensen, P. H. *Endocrinol.*, 121, 1637-1641(1987); Jorgensen, P. H. *Acta Chir. Scand.*, 154, 623-626(1988)

【0009】しかし、既述した様に、ヒトに対し、GHの創傷局部での効果を期待して高用量のGHを投与すれば、全身作用が出現し、末端肥大症や特に糖尿病患者に

対しては糖尿病の悪化を招く恐れがある。

【0010】GHの治癒促進作用は、主に全身投与による肝臓でのIGF-1の産生を介したものが重要である。最近、GHが全身作用だけでなく、局所作用を有することが、報告されるようになった。即ち、GHは軟骨や線維芽細胞に直接的に作用して細胞増殖を促し、しかもその作用はこれら標的細胞からのIGF-1の産生刺激を介していることが以下の文献で示唆されている:

Nilsson, A., J. Isgaard, A. Lindahl, A. Dalstrom, A. Skottner, および O. Isaksson, *Science*, 233, 571-574(1986); Cook, J. J., Haynes, K. M. および Werther, G. A.: *J. Clin. Invest.*, 81, 206-212(1988)。しかし、これらの結果は、細胞レベルで確認されたのみで、創傷部位に局所投与した場合のGHの作用については未だに明らかにされていない。

【0011】Waggoは糖尿病患者のかかとの難治性潰瘍の治療法として、局部にGHを混ぜた軟膏を投与する試みを報告している(Waggo, H.: *Lancet*, 27, 1485(1987))。しかし、この症例では、治療途中で患者が死亡しており、その創傷治癒促進効果については定かではない。

【0012】本発明者らは、創傷局所で持続的に、有効量のGHを放出する製剤を以下に詳述する方法で調製し、創傷局所に投与したところ、有意な創傷治癒促進作用を有することを確認した。即ち、GH水溶液、もしくは凍結乾燥粉末を、単独で創傷部位に投与した場合は、GHは創傷局所から急速に消失するため、創傷治癒促進効果は認められなかったが、本明細書に定義する担体を用いて、同量のGHを含有する徐放性製剤を調製して創傷部位に投与したところ、該製剤が創傷治癒促進作用を有することを見出した。

【0013】担体の必須構成要素としてのコラーゲンは生体適合性に優れ、免疫学的拒絶反応もほとんど見られないことなどから、既に医療上、手術糸や創傷被覆材として多用されている。本発明に於いては、さらにより安全性を高める目的でコラーゲンを酵素処理(例えばペプシンでの処理)により抗原性を低下させた、アテロコラーゲンを使用してもよい。コラーゲンの創傷治癒促進効果については、コラーゲンおよびコラーゲン分解産物が、線維芽細胞に対してケモタクティック効果を示すこと、適用されたコラーゲンのあるものは、原線維形成に再利用されることなどから裏付けられている。このように、創傷被覆材として適当な性質を有するコラーゲンに、GHを加えて徐放化製剤を調製し、創傷局所に投与したところ、コラーゲン単独の場合では認められなかった積極的な創傷治癒促進効果を引き出すことができたのである。

【0014】以下に本発明の創傷治癒促進局所用徐放性製剤を製造する方法を詳しく説明する。即ち、コラー

ゲンを必須構成要素とする担体成分を含む溶液中に有効成分たる生理活性物質を添加、攪拌し、この混合物を場合によって風乾もしくは凍結乾燥する。この際、薬学上許容される賦形剤、安定化剤、保存剤、無痛化剤、溶解補助剤、蛋白分解酵素阻止剤などや、成形性や徐放性を調節するための添加剤を必要に応じて加えることができる。例えば、グリセリンを加えることで、製剤にやわらかさを与えることができる。コラーゲンを必須構成要素とする担体は、加熱操作や有機溶媒の使用がなくとも製造することができ、薬物の失活、およびコラーゲンの変性を避けることができる。尚、薬物のバーストを避ける目的のためには、好ましくは非線維状コラーゲンを使用することが望ましい。このようにして得られた固状の組成物をそのまま、もしくは目的に応じて適宜加工したのち使用する。例えば通常の粉碎機を用いて適度の粒径になるよう粉碎を行い、粉末状に加工したり、組成の異なるフィルム状組成物を数枚重ねて圧縮し、1枚のフィルムに加工することもできる。

【0015】以上の製法で調製した医薬製剤は、含有する薬物を持続的に徐放する性能をもち、創傷治癒に必要な持続性、即ち好ましくは1日以上、さらに好ましくは3日以上持続性を達成することができる。本発明の徐放性製剤は、創傷部位に簡便に貼付、塗布することができ、しかも生体分解性であるので治癒に伴い自然に分解消失するため、治癒後剥離する必要がない。従って、剥離による患者の苦痛を避けることができる。本発明の創傷治癒促進用局所用徐放性製剤は、火傷、採皮傷、切傷、手術傷、皮膚移植の共与部位の創傷、褥瘡等の慢性皮膚潰瘍、糖尿病性潰瘍等に対する治療用の製剤として有効である。製剤の形体は、治療目的に応じてフィルム状、粉末状等、適切な剤形を選択することができる。更に、組成が同一または異なる二層またはそれ以上の層からなる積層構造のフィルムとすることもできる。また、本製剤を使用するにあたって、通常使用される被覆材、たとえばポリウレタンフィルムやシリコーン等で覆うこともできる。また、これらのシートを本製剤のバックレイヤーとして使用することも当然である。

【0016】以下に本発明を実施例によってより詳細に説明するが、これらの実施例は、いかなる意味においても、本発明を限定するものではない。

【0017】**実施例1** GH含有コラーゲンフィルムの調製

実施例1-1

ヒト成長ホルモン(hGH)水溶液10mg/ml(1N-HClにてpH3に調整)10.52mlを、2%アテロコラーゲン水溶液12.28gに加え、攪拌した後、1N-HClにてpH3.3~3.5に調整した。この混合溶液を直径6cmのプラスチック製シャーレ1枚当たり、20.80g注入し、風乾することにより、30%(w/w)GH/コラーゲンフィルムを得た。

実施例1-2

hGH水溶液10mg/ml(1N-HClにてpH3に調整)、グリセリン水溶液10mg/ml(1N-HClにてpH3に調整)各18.58mlを、2%アテロコラーゲン水溶液12.40gに加え、攪拌した後、1N-HClにてpH3.3~3.5に調整した。この混合溶液を直径9cmのプラスチック製シャーレ1枚当たり、47.59g注入し、風乾することにより、30%(w/w)GH/30%(w/w)グリセリン/コラーゲンフィルムを得た。

実施例1-3

hGH水溶液10mg/ml(1N-HClにてpH3に調整)4.30mlを、2%アテロコラーゲン水溶液40.73gに加え、攪拌した後、1N-HClにてpH3.3~3.5に調整した。この混合溶液を直径6cmのプラスチック製シャーレ1枚当たり、12.62g注入し、凍結乾燥することにより、5%(w/w)GH/コラーゲンスポンジを得た。一方、2%アテロコラーゲン水溶液11.42gを、同様に直径6cmのプラスチック製シャーレ1枚に注入し、凍結乾燥することにより、コラーゲンスポンジを得た。2枚のコラーゲンスポンジの間に、5%(w/w)GH/コラーゲンスポンジを挟んで、400kgf/cm²の圧力を80分間かけることによって、三層構造製剤を得た。

【0018】実施例1-4

hGH水溶液10mg/ml(1N-HClにてpH3に調整)17.41mlを、2%アテロコラーゲン水溶液165.38gに加え、攪拌した後、1N-HClにてpH3.3~3.5に調整した。この混合溶液を直径6cmのプラスチック製シャーレ1枚当たり16.80g注入し、風乾することにより、5%(w/w)GH/コラーゲンフィルムを得た。この上に2%アテロコラーゲン水溶液5.71gを加えて凍結乾燥することで、GH含有フィルム層-スポンジ層の二層からなる製剤を得た。

実施例1-5

ポリ乳酸-酢酸エチル溶液(100mg/ml)2mlを、熱風乾燥させて、直径1.5cmの円状のフィルムを作製した。その表面に、実施例1-1と同様の方法で作製した、直径1.5cmの円状の5%(w/w)GH含有コラーゲンフィルムを圧着することによってポリ乳酸-GH含有コラーゲン二層構造製剤を得た。

実施例1-6

ポリグリコール酸粉末400mg、直径2.5cmの円状に均一にならした上に、実施例1-1と同様の方法で作製した、直径2.5cmの円状の5%(w/w)GH含有コラーゲンフィルムをのせ、さらにその上に400mgのポリグリコール酸粉末を均一に載せた状態で400kgf/cm²の圧力を15分間かけることによってGH含有コラーゲンフィルムをポリグリコール酸で挟んだ三層構造製剤を得た。

【0019】実施例1-7

hGH 19.39mg、ヒト血清アルブミン (HSA) 16.23mgを、2%アテロコラーゲン水溶液30.59gに加え、攪拌した後、1N-HClにてpH3.5に調整した。この混合溶液を一旦凍結乾燥し、水を添加してコラーゲン濃度10%のゲルを調整した。このゲルを直径9cmのプラスチック製シャーレ1枚当たり、5.28g注入し、風乾することにより、3% (W/W) GH/2.5% (W/W) HSA/コラーゲンフィルムを得た。

実施例1-8

hGH 19.96mg、ヒト血清アルブミン (HSA) 199.29mgを、2%アテロコラーゲン水溶液22.31gに加え、攪拌した後、1N-HClにてpH3.5に調整した。この混合溶液を一旦凍結乾燥し、水を添加してコラーゲン濃度10%のゲルを調整した。このゲルを直径9cmのプラスチック製シャーレ1枚当たり、3.77g注入し、風乾することにより、3% (W/W) GH/30% (W/W) HSA/コラーゲンフィルムを得た。

【0020】実験例1 in vitro GHの放出実験
プラスチック製試験管中に実施例1-1、1-3、1-4、1-7、1-8と同様の方法で作製したGH/コラーゲンフィルム1cm×1cm各1枚を入れ (実施例1-4のみ、バックシートとして、GH含有フィルム層側にシリコンシートを貼付)、リン酸緩衝液(0.01%アジ化ナトリウム含有)1.5mlを加えて、37℃で静置した。外液中のGH量を液体クロマトグラフィーにより定量した。結果を各々図1、図2、図3、図4に示す。

【0021】実験例2 in vivoにおけるGHの血中濃度推移

遺伝的糖尿病マウス(雌性C57BL/KsJ db/dbマウス)をエーテル麻酔下、背部を除毛し、眼科用ハサミを用いて1.5cm平方の全層性創傷を作製した。実施例1-1、1-2で作製したフィルム10mg(hGH3mgに相当)を創傷面に投与した後、ポリウレタン製フィルムOp-Site[®]で覆った。投与後4、8、12、16、2

4、48および72時間後、エーテル麻酔下で心臓から採血し、血清を分離した。血清中のGH濃度は2-部位免疫放射測定法で測定した。結果を図6に示す。比較対照としてhGH3mgを単独で投与した場合の血中濃度推移を図5に示す。hGHを単独で投与すると血中GH濃度は投与2時間後にピーク(80μg/ml)に達し、その後半減期3時間で減少したが、30%GHもしくは30%GH/30%グリセリンを含有するコラーゲンフィルムを投与すると、投与8時間後に血中GH濃度はそれぞれピーク(11.14μg/ml)に達し、その後半減期15、12時間で各々減少した。

【0022】実験例3 in vivoにおけるGHの残存量の推移

実験例2で使用したGH/コラーゲンフィルムを、採血後創傷部位より回収し、0.5% HSA (ヒト血清アルブミン)水溶液(1N-HClにてpH3に調整)で溶解し、フィルム中に残存しているGH量を液体クロマトグラフィーにより定量した。結果を図7に示す。GH残存量は経時的に減少するが、72時間後も、30%GH/コラーゲンフィルムは約50%、30%GH/30%グリセリン/コラーゲンフィルムは約20%のGHが残存していた。

【0023】実験例4 創傷治癒促進作用

遺伝的糖尿病マウス(雌性C57BL/KsJ db/dbマウス)をエーテル麻酔下、背部を除毛し、眼科用ハサミを用いて1.5cm平方の全層性創傷を作製した。皮膚欠損傷作製直後、および6日目にhGH3mg、コラーゲン7mgもしくは実施例1で作製したフィルム10mg(hGH3mgに相当)を投与し、ポリウレタン製フィルムOp-Site[®]で覆った。経時的に無麻酔下で欠損創面のアウトラインをポリビニルフィルムに写して創面を記録し、プランメーターで創面積を測定した。治癒経過は治癒率(%)で表示した。結果を表1に示す。

【表1】

hGHコラーゲンフィルムによる治癒促進効果				
時間	治癒率(%)		平均値±SD (n=10)	
(日)	hGHコラーゲン	hGH	コラーゲン	無処理
14		14.4±5.9		13.4±5.9
21		41.0±20.5		33.8±17.1
14	22.0 ^{a)}	±14.5	8.9±6.0	13.3±3.4
21	45.0 ^{a)} ^{b)}	±34.9	17.2±5.3	19.0±4.6

治癒率(%)=(1-創面積/初期創面積)×100

b) P<0.05対無処理

a) P<0.05対コラーゲン Studentのt-検定による

GH単独では治癒促進効果は認められないが、GH/コラーゲンフィルムの投与により創面積は統計的に有意に縮小した。

【図面の簡単な説明】

【図1】 本発明に係る30% (W/W) GH/コラー

ゲン製剤からりん酸緩衝液(0.01%アジ化ナトリウム含有)へのGHの溶出挙動を示すグラフ。

【図2】 本発明に係る5% (W/W) GH/コラーゲンスポンジを含む三層構造フィルムからりん酸緩衝液(0.01%アジ化ナトリウム含有)へのGH溶出挙動を示すグラフ。

【図3】 本発明に係る二層構造フィルム製剤からりん酸緩衝液(0.01%アジ化ナトリウム含有)へのGH溶出挙動を示すグラフ。

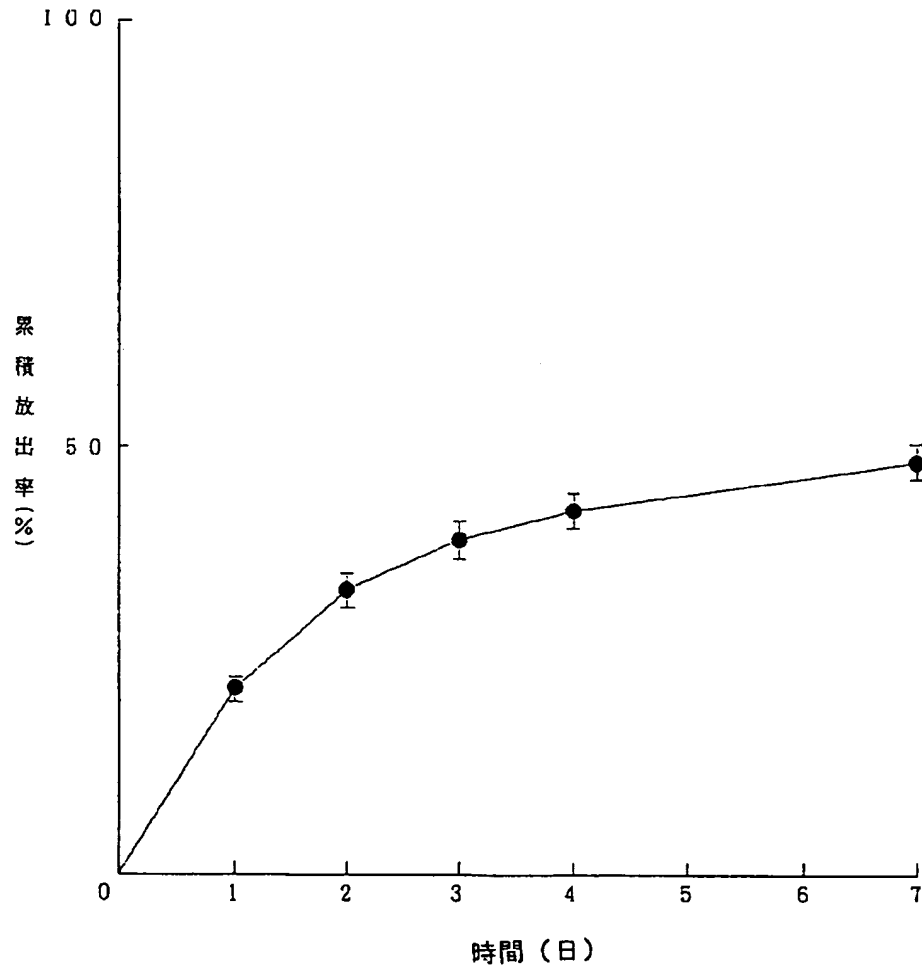
【図4】 本発明に係るHSA添加3% (W/W) GH/コラーゲンフィルム製剤からりん酸緩衝液(0.01%アジ化ナトリウム含有)へのGHの溶出挙動を示すグラフ。

【図5】 GH 3mgを糖尿病マウスの創傷面に単独投与した場合の血中濃度推移を示すグラフ。

【図6】 本発明に係る製剤(GH 3mg含有)を糖尿病マウスの創傷面に投与した場合の血中濃度推移を示すグラフ。

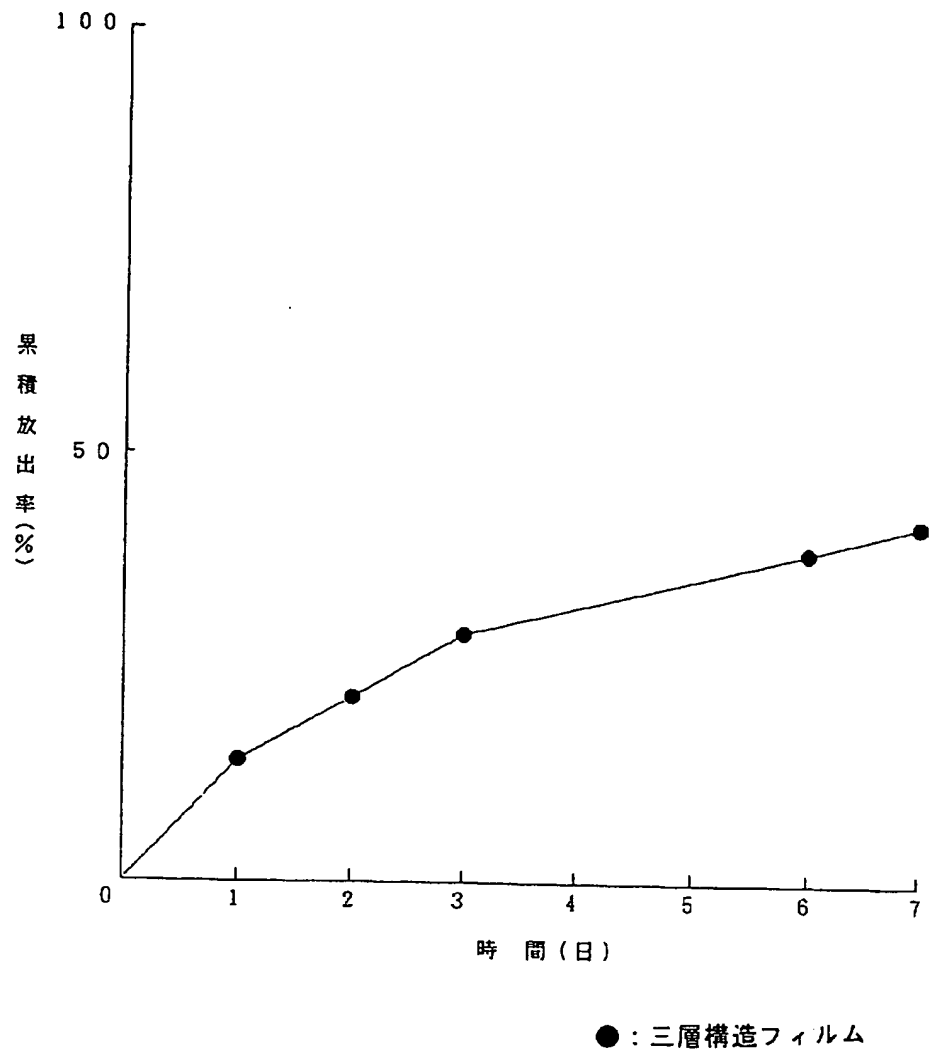
【図7】 本発明に係る製剤(GH 3mg含有)を糖尿病マウスの創傷面に投与した後、製剤に残存しているGH量を経時的に測定した結果を示すグラフ。

【図1】

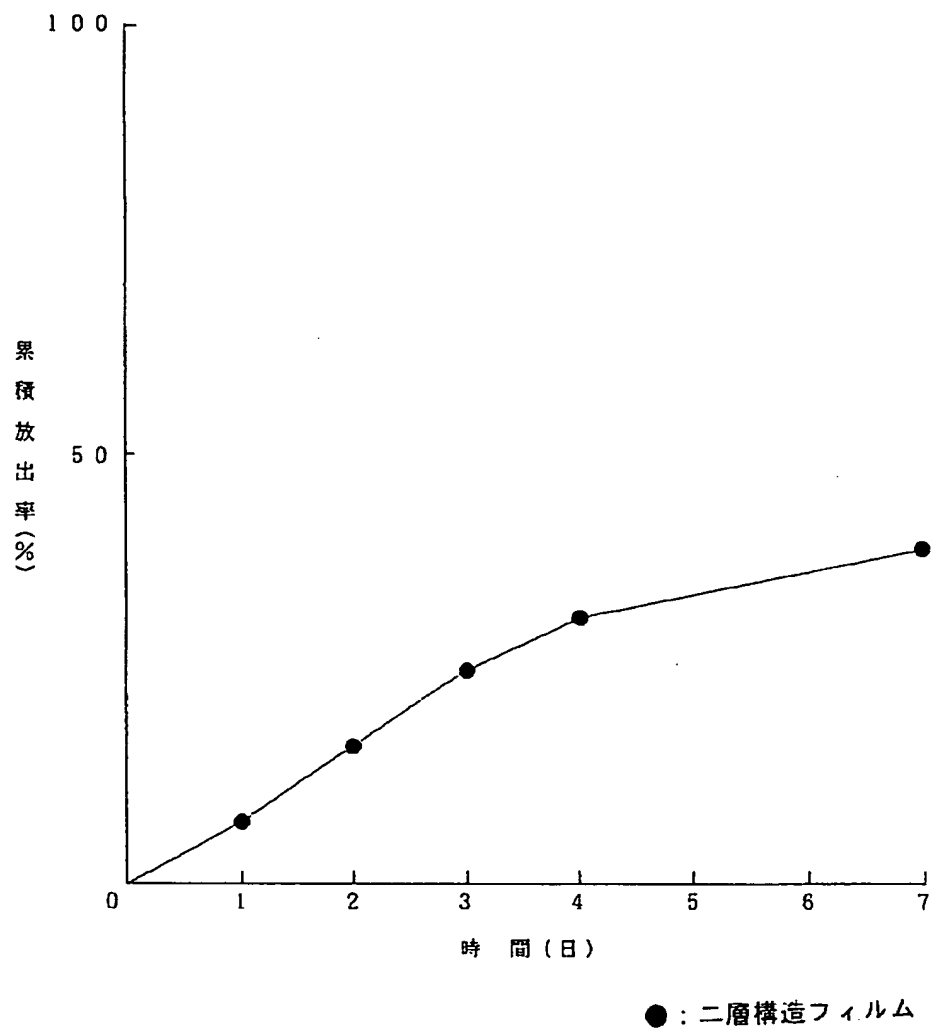


● : 30% (w/w) GH/コラーゲンフィルム

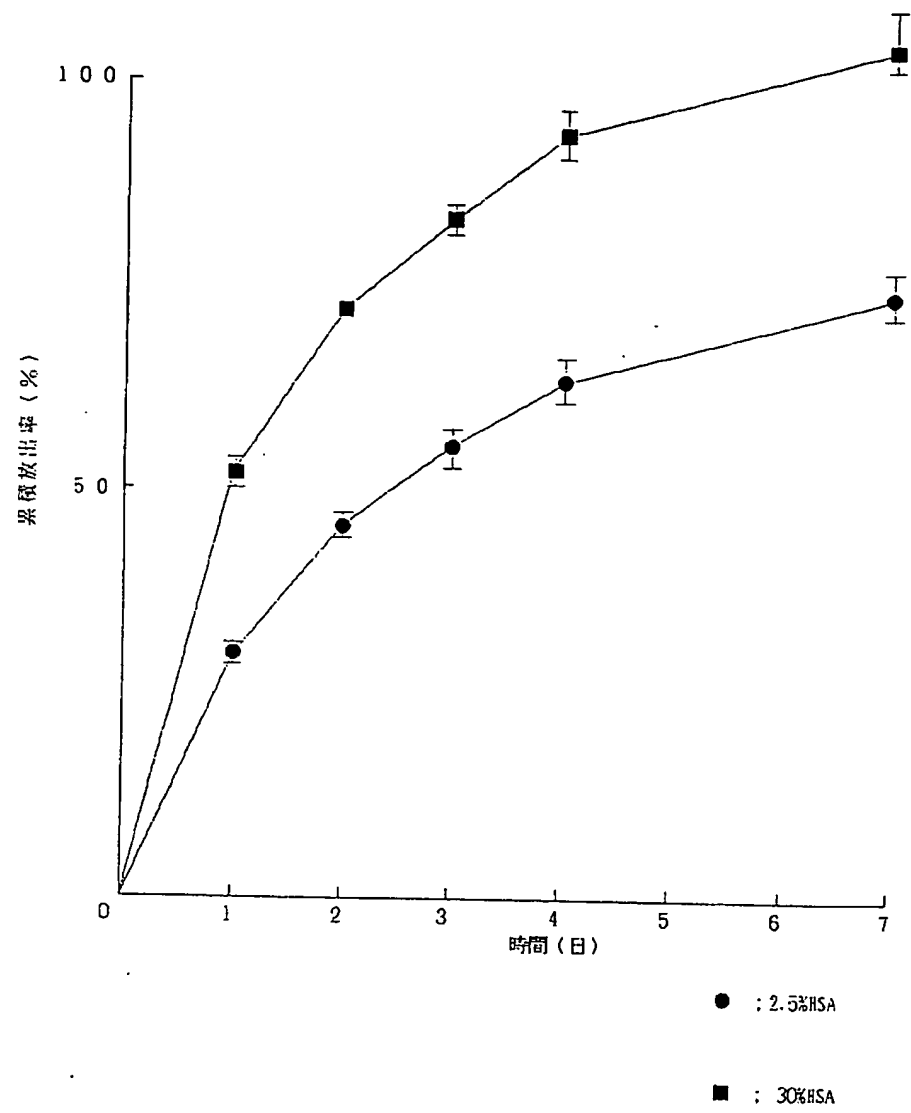
【図2】



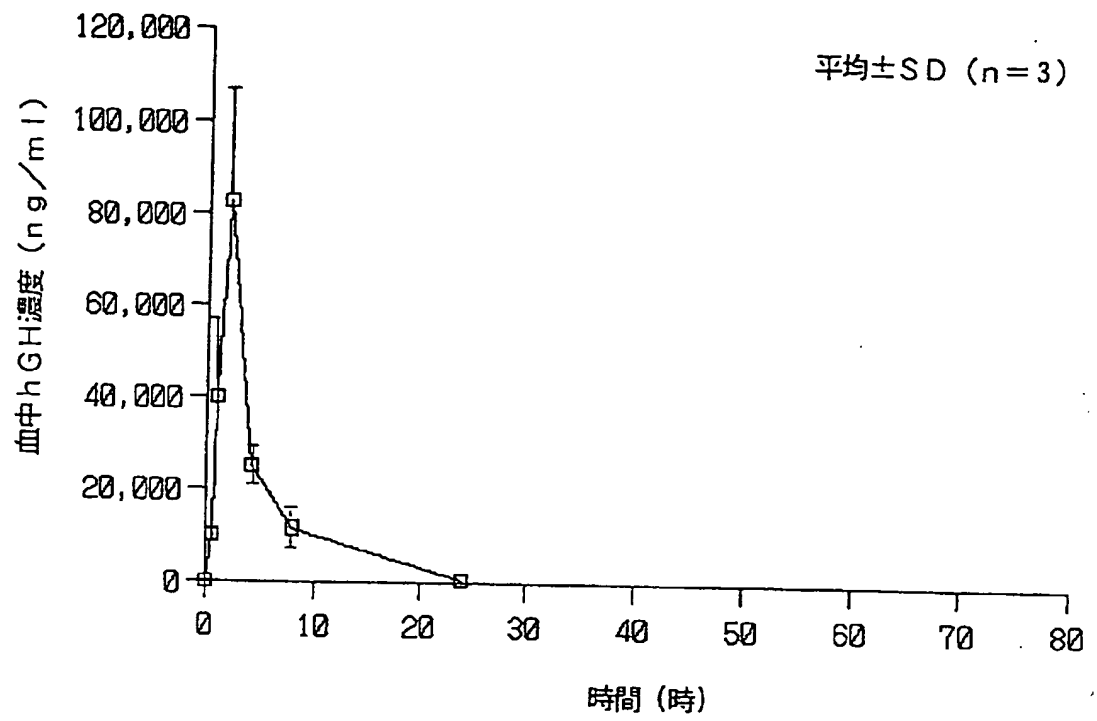
【図3】



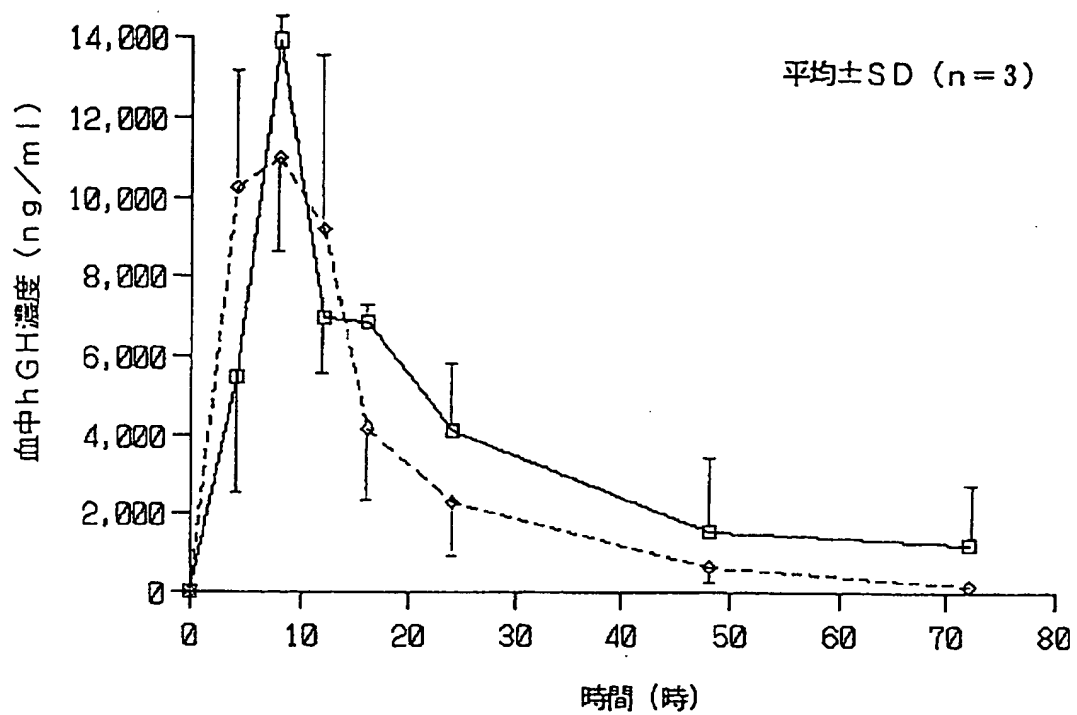
【図4】



【図5】



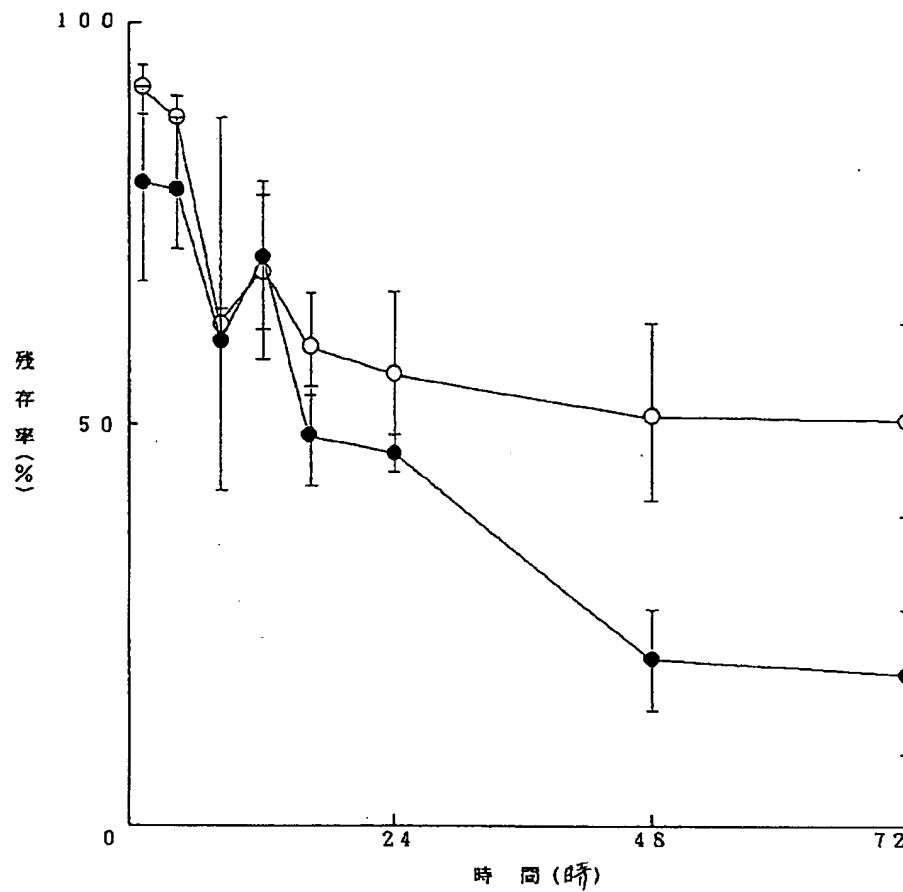
【図6】



□: 30%hGH含有

◇: 30%hGH, 30%グリセリン含有

【図7】



○ ; 30% GH 含有

● ; 30% GH, 30% グリセリン 含有

フロントページの続き

(51) Int. Cl.⁵

A 61 K 37/26

37/36

45/00

47/34

47/36

47/42

識別記号

A D A

庁内整理番号

8314-4C

8314-4C

8415-4C

C 7329-4C

C 7329-4C

B 7329-4C

C 7329-4C

F I

技術表示箇所

(72) 発明者 藤岡 敬治

大阪府茨木市蔵垣内1丁目3番45号 住友
製薬株式会社内

(72) 発明者 佐野 明彦

大阪府茨木市蔵垣内1丁目3番45号 住友
製薬株式会社内

(72)発明者 前田 美穂
大阪府茨木市蔵垣内 1 丁目 3 番 45 号 住友
製薬株式会社内

(72)発明者 梶原 ▲匡▼子
大阪府茨木市蔵垣内 1 丁目 3 番 45 号 住友
製薬株式会社内